

ROIS 戦略的研究プロジェクト 成果報告会

研究課題名：

抗ウイルス遺伝子 **APOBEC3** 調節領域の適応進化から読み解く
ウイルスパンデミックの歴史と気候変動

English Title:

Evolutionary history of the APOBEC3 regulatory region unveils the impact of climate changes on viral epidemics

研究カテゴリー

- ☒_未来投資(新分野・新領域開拓)
- ☐_異分野融合(複合分野・多機関との共同研究推進)
- ☒_地球規模課題・社会課題(喫緊の課題への対応)

2025年4月18日

研究代表者

所属 新潟大学脳研究所

氏名 藤戸尚子

1. 背景と研究目的

◆背景と研究目的

ヒトの RNA 編集酵素、APOBEC3 は細胞内に侵入したウイルスゲノムに突然変異を導入することでウイルスの複製を阻害し感染を防ぐ。APOBEC3 には7つのファミリー遺伝子があり、22 番染色体上に隣り合って存在する。この7つのファミリーメンバーはそれぞれ緩やかに異なるウイルス特異性をもつことが知られている。私たちはこのAPOBEC3クラスター中の調節領域（遺伝子発現調節を担う配列が多く存在する領域）に、100~190万年前に分岐した2つのタイプがあることを発見した。東アジア集団ではこの2つには自然選択の痕跡が見られ、異なるウイルス耐性を与えるものと考えられた。本研究では、この2タイプの調節領域配列がどのような自然選択を受けたのかを明らかにし、その集団で拡散した時期を推定する。それを古気候の情報と照合することで、気候とウイルス感染爆発の関係性を考察することを計画した。

◆国内外の類似・競合する研究との関係

類似する研究としては、ウイルス感染爆発の歴史を自然選択の痕跡から探索した Enard et al. 2020 があり、また気候変動との関係を検討した先行研究としては Fumagalli et al. 2011 がある。これらの先行研究は一つの遺伝子タイプが選択を受ける正の自然選択のケースを扱っており、本研究とは注目する自然選択の態様において異なる。本研究では APOBEC3 の調節領域で見られた、複数のタイプに自然選択がかかったケースに着目しており、この類型はこれまであまり議論されてこなかった。

◆本研究の意義

気候変動と地球温暖化の問題はパンデミックの問題と並んで現代社会にとって喫緊の課題である。本研究は過去の気候変動がパンデミックに与えた影響を知る機会を与える。

2. 研究の概要

3

1) 研究の概要		<u>APOBEC3調節領域の進化的歴史を解明する。</u> ・各集団での自然選択の検出をし、選択の態様を明らかにする。 ・自然選択の年代を推定する。 <u>APOBEC3調節領域タイプの機能的差異を明らかにする。</u> ・ Long-read sequencingによるゲノムデータ作出と変異パターンの解析を行う。 <u>ゲノム中から同様の多様性パターンを示す他の領域を探し出す。</u> ・ゲノムスクリーニングを行い、選択の年代を推定する。 <u>選択が起きた時期と気候条件の間に何らかの傾向が見られるか。</u> ・古気候のデータとの照合を行う。		
2) 実施計画・実績		2022年度 FS (Feasibility Study) ★5月 FS採択審査会 ★2月 FS評価審査会(本研究採択)	2023年度 本研究 ★ 1年目実績評価	2024年度 ★11月 2年目成果報告会 ★ 最終成果報告
費用 (千円)	予算	1,000	2,850	2,100
	執行	1,000	2,850	2,100
実施者 (所属機関)		代表者：藤戸尚子（新潟大学・脳研究所） 共同研究者：工樂樹洋（遺伝研）、井ノ上逸朗（佐々木研究所）、Revathi Devi Sundaramoorthy (SRM University) 要匡（国立成育医療研究センター）、柳久美子（国立成育医療研究センター）		
3) 研究成果の概要		APOBEC3調節領域の進化的解析を行い、この領域に200万年ほど前に分化した3つのタイプが存在することを示した。これらのタイプはどの集団でも高頻度で保存されており、平衡選択により維持されていることが示唆された。非アフリカ集団でのタイプ内の多様性は非常に低く、これは通常平衡選択の場合に期待されるものではないため、どのようにしてこの多様性のパターンが形成されたのかを明らかにする必要が生じた。シミュレーションによる詳細な検討により、これは平衡選択と出アフリカ移住の際の人口減少により説明できることが明らかとなった。同様の平衡選択の痕跡をゲノム中から探索している。		